

Resistencia del *Plasmodium falciparum* en el Distrito de Querecotillo. Enero-Junio 1998

CECILIA BELLINA¹, CARLOS CASTILLO¹, LUCIE PUELL¹, LUIS NEYRA¹
ALAIN SEMINARIO¹ y CECILIA YEREN²

¹Centro de Salud de Querecotillo, Ministerio de Salud - Perú. ²Hospital Nacional E. Rebagliati M.

RESUMEN

ANTECEDENTES: En el distrito de Querecotillo, Sullana, el Registro de Resistencia del Estudio de Cohorte fue mayor del 50% en los primeros seis meses de 1998. **OBJETIVO:** Determinar en este distrito los tipos de resistencia de *Plasmodium falciparum*. **MÉTODOS:** Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se revisó los casos de paludismo atendidos desde el 01 de enero al 30 de junio de 1998. **RESULTADOS:** El sexo más afectado fue el masculino (57,4%). El 66,5% de los pacientes tenían entre 15 y 44 años. El 24,5% de los casos fue sensible a la cloroquina mientras el 75,4% fue resistente. Los niveles de resistencia según tipo, fueron R₁: 29,9%; R₂: 13,2% y R₃: 32%. **CONCLUSIÓN:** En el distrito de Querecotillo se encontró *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina en el 75% de los casos.

Palabras claves: *Plasmodium falciparum*; Cloroquine; Paludismo.

RESISTANCE RATES OF *Plasmodium falciparum* IN QUERECOTILLO, SULLANA. JANUARY - JULY 1998

RESUMEN

BACKGROUND: Resistance rates of *Plasmodium falciparum* in Querecotillo, Sullana, reported by the cohort study for the first semester of 1998, were greater than 50%. **OBJECTIVES:** To determine the types of *Plasmodium falciparum* antimicrobial resistance in this district. **METHODS:** A descriptive, retrospective study in which all malaria cases attended since January 01 to June 30, 1998, was evaluated. **RESULTS:** Male was the most affected gender (57,4%), and 66,5% of patients were between 15 to 44 years-old. 24,5% of cases was chloroquine-sensitive, whereas 75,4% was resistant. Type specific resistance rates found were R₁: 29,9%; R₂: 13,2% and R₃: 32%. **CONCLUSION:** Resistance rate of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in Querecotillo, was as high as 75%.

Key words: *Plasmodium falciparum*; Chloroquine; Malaria.

INTRODUCCIÓN

El paludismo por frecuencia ocupa el primer lugar de morbilidad entre las enfermedades metaxénicas. Se constituye en un serio problema de salud pública en el Perú pues se observa un aumento sostenido en el registro de casos de paludismo (1).

Existe una creciente preocupación por el aumento de casos de paludismo por *P. falciparum* en la Sub Región Luciano Castillo Colonna. Es de tal magnitud que la relación *P. vivax*/*P. falciparum* se ha invertido en esta zona, especialmente en el distrito de Querecotillo de la provincia de Sullana, ubicado a la derecha del río Chira, el mismo que cuenta con 16 caseríos, todos considerados de alto riesgo para paludismo (2).

Hasta el año 1995, en la zona predominaba la especie *P. vivax*, pero a partir de ese año se comenzó a incrementar el número de casos de paludismo por *P.*

Correspondencia:

Dra. Lucie Puell Ramírez.
Teniente Paiva N° 759. Breña.
Lima 31 - Perú.

falciparum, hecho de gran relevancia por la marcada sintomatología y mayor probabilidad de complicaciones⁽²⁾.

La resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina ha sido descrita hace más de 30 años y es un gran problema en la lucha antimalárica, habiéndose descrito en los últimos años cepas multirresistentes⁽¹⁻⁶⁾.

Teniendo en cuenta que el distrito de Querecotillo presenta un número elevado de casos de paludismo por *P. falciparum* y que la resistencia en los estudios de cohorte supera el 50%, el propósito de este trabajo es conocer la magnitud de la sensibilidad del *P. falciparum* a la cloroquina en esta comunidad y los tipos de resistencia, para el primer semestre del año 1998.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar el presente trabajo de tipo descriptivo y retrospectivo, se revisó el libro de Registro y Seguimiento de Casos de Paludismo, consignándose los casos atendidos desde el 01 de enero al 30 de junio de 1998. Así mismo se tomó datos del Estudio de Cohorte de Tratamiento de Paludismo por *Plasmodium falciparum* Resistente a Cloroquina del distrito de Querecotillo - Sullana.

Se incluyó todos los casos de paludismo por *P. falciparum* resistentes al tratamiento con cloroquina, que eran autóctonos del distrito de Querecotillo, confirmado por exámenes de laboratorio. Se excluyeron todos los casos de paludismo por *P. falciparum* resistentes al tratamiento con cloroquina importados, es decir procedentes de otra zona o distrito.

Definiciones

Casos: Se considera caso a la persona con hallazgo de *P. falciparum* en una muestra de sangre para examen de gota gruesa y frotis⁽⁷⁾.

Resistencia: Se considera resistencia cuando se ha cumplido con el esquema completo de tratamiento y el control de laboratorio es positivo⁽⁷⁾.

Tipos de resistencia

- **R₁:** Cuando el primer control es negativo (72 h), pero reaparecen las formas asexuadas del parásito a partir del segundo control.

- **R₂:** Cuando luego de iniciado el tratamiento, el primer control (72 h) muestra una disminución de los parásitos asexuados mayor del 50% de lo obtenido en la muestra diagnóstica, aumentando la parasitemia a partir del segundo control.
- **R₃:** Cuando luego de iniciado el tratamiento, en el primer control (72 h) persisten las formas asexuadas del plasmodium, disminuyendo menos del 50%, manteniéndose o aumentando con respecto a la muestra diagnóstica⁽²⁾.

Densidad parasitaria

La densidad parasitaria se determina luego de examinar 100 campos y se informa del siguiente modo:

+ / 2	40 - 60 parásitos en 100 campos.
+	1 parásito por campo en 100 campos.
++	2 - 20 parásitos por campo en 100 campos.
+++	21 - 200 parásitos por campo por 100 campos.
++++	Más de 200 parásitos por campo por 100 campos.

Todo número inferior a 40 parásitos en 100 campos, se escribe con el número de parásitos encontrados en la lectura.

RESULTADOS

En este trabajo se registró un total de 364 pacientes con diagnóstico de paludismo por *Plasmodium falciparum* confirmado por examen de gota gruesa y frotis. De este total, 155 casos (42,58%) pertenecieron al sexo femenino y 209 pacientes (57,42%) al sexo masculino.

Con respecto a la edad, ésta fluctuó entre 1 año y más de 45 años. Así, entre 1 y 4 años se registraron 3 casos (0,82%), entre 5 y 14 años se encontraron 62 casos (17,03%), para el grupo etáreo entre 15 y 44 años se registraron 242 casos (66,48%), y finalmente entre los mayores de 45 años hubieron 55 casos (15,11%).

Se encontró resistencia al tratamiento con cloroquina en 275 casos (Tabla N° 1). Hubo una predominancia de la resistencia de tipos I y II (Tabla N° 2).

Tabla N° 1.- Sensibilidad del *P. falciparum* a la cloroquina en Querecotillo (Ene-Jun 1998).

	n	%
Sensibles	89	24,45
Resistentes	275	75,55
Total	364	100,00

Tabla N° 2.- Tipos de resistencia a la cloroquina encontrados en *P. falciparum* en Querecotillo (Ene-Jun 1998)

	n	%
R ₁	109	39,6
R ₂	48	17,5
R ₃	118	42,9
Total	275	100,0

DISCUSIÓN

La resistencia a la cloroquina, el medicamento más eficaz y usado en el tratamiento del paludismo, fue registrada por primera vez en Tailandia en 1957 y luego se diseminó por casi todo el mundo (2-6,8,9).

Querecotillo presenta múltiples factores que favorecen el desarrollo del paludismo: clima cálido-húmedo la mayor parte del año, con lluvias frecuentes como consecuencia de los efectos del fenómeno El Niño, lo cual condicionó la formación de nuevos y múltiples criaderos de insectos, y zona de grandes plantaciones de arroz, con dos cosechas importantes al año, por lo que el suelo permanece inundado de agua por cuatro meses en cada cosecha, convirtiendo a este tipo de cultivo en criadero para larvas del vector transmisor del paludismo. A estas condiciones se agregan los factores sociales y económicos precarios, todo lo cual hace de esta zona del norte del Perú, un área de alto riesgo para el paludismo (2,10).

Actualmente predomina la especie *P. falciparum*, la misma que al igual que en otras zonas del Perú y el mundo viene presentado creciente resistencia al tratamiento de primera línea: cloroquina (1,8,9,11).

En forma similar a otros trabajos (8,10), el sexo más afectado es el masculino, explicado por el tipo de vida y costumbres que existen en la zona rural, donde es el varón quien sale a realizar las labores de agricultura (sembrado de arroz), estando más expuestos a ser infectados por el insecto transmisor del paludismo (8), a diferencia de la mujer que se dedica a las labores domésticas.

En nuestro estudio, el grupo etáreo más afectado oscila entre los 15 y 45 años, es decir la población económicamente activa, cuya principal actividad es la agricultura (8,10).

En la Tabla N° 1 se observa la poca eficacia de la cloroquina para combatir el paludismo por la especie *P. falciparum*, ya que sólo 89 pacientes, es decir el 24,45%, mejoraron con este fármaco. Estos resultados son comparables a los de estudios realizados en San Martín, Madre de Dios y Amazonas, zonas donde se ha reportado paludismo por resistencia a la cloroquina (1,9).

En países de Latinoamérica como México (Chiapas), durante los años 80, también se presentó casos de *P. falciparum* resistente a la cloroquina con una incidencia que llegó a 50.8% (12).

Así mismo en Tailandia se presenta paludismo por *P. vivax* y *P. malarie* y se registra resistencia al tratamiento con cloroquina en el rango del 95% para el *P. falciparum*.

El control del paludismo radica en un diagnóstico oportuno, tratamiento supervisado, muestras de control, búsqueda de colaterales (4 por cada caso como mínimo) y educación a la población. Además, como medidas complementarias, rociamiento de viviendas, y uso de mosquiteros y repelentes (1,7). Estas últimas medidas no se cumplen en este distrito por la precaria condición socioeconómica, y además la población mantiene sus viviendas desprotegidas debido al intenso calor: las puertas y ventanas permanecen abiertas en horas punta para el vector.

En Tambogrande, distrito de Sullana, con características climatológicas similares a Querecotillo, se presenta una resistencia a la cloroquina menor del 50%, por lo que de acuerdo a la clasificación terapéutica para el paludismo por *P. falciparum* se continua utilizando este fármaco como primera elección, mientras no sea detectada una resistencia total (más de 50%) (8).

En el Tabla N° 2 se observa los tipos de resistencia que existen en el distrito de Querecotillo, donde es evidente que los tipos de resistencia más comunes son el tipo I y el tipo II, a diferencia de lo encontrado en el distrito de Tambogrande donde el mayor número de casos presenta resistencia de tipo II (21,42%) (8).

Por otra parte, en un estudio realizado en Tarapoto-Región Loreto, Chauca y Quintana (9) encontró $R_1 = 63,15\%$, $R_2 = 26,32\%$, y $R_3 = 10,53\%$, resultados que no concuerdan con los nuestros.

De acuerdo a la definición de R_3 , las formas asexuadas del *Plasmodium falciparum* detectadas a partir del primer control (72 hr), no disminuyen sino que se mantienen o aumentan con respecto a la muestra diagnóstica, resultados que sugieren resistencia verdadera; lo que no ocurre con los casos de resistencia tipo I donde el primer control (72 hr) es negativo a las formas asexuadas, que vuelven a aparecer durante el segundo y tercer control (7° y 14° día, respectivamente), lo que podría reflejar una reinfección, teniendo en cuenta que la cloroquina sólo protege al organismo en promedio 10 días (6,7,11).

Estudios realizados en África por Peter, Bloland y col. (4), encontraron una alta incidencia de resistencia parasitológica a cloroquina: $R_2 = 82,3\%$ y $R_3 = 75,8\%$. En la India Prasad y col. (13) realizaron un estudio aplicando una prueba *in vivo* para determinar la resistencia a cloroquina por *P. falciparum*. El día de toma de muestra y administración del fármaco fue considerado día 0 y se realizaron los controles respectivos para corroborar la administración adecuada del tratamiento, dosando la cloroquina en orina y encontrando también una elevada incidencia de resistencia.

En Querecotillo, aproximadamente 30% de los tratamientos son administrados por los promotores de salud de la comunidad, a quienes no se les supervisa completamente la correcta administración del fármaco, pudiendo haber emesis del fármaco o tratamiento incompleto.

CONCLUSIONES

1. Se ha demostrado la existencia de *P. falciparum* resistente a cloroquina en el distrito de Querecotillo.
2. En nuestro estudio, la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina es 75,54% del total de casos de *P. falciparum* estudiados.

3. Los tipos de resistencia I y III predominan sobre el tipo II.

Se recomienda realizar un estudio con un estricto control de la administración de la cloroquina, para evitar tratamientos incompletos, emesis del fármaco, y que incluya dosaje de cloroquina en orina. También se debe mejorar el seguimiento y control de todo paciente con paludismo por *P. falciparum* para evitar el aumento de la morbilidad y los casos resistentes a la cloroquina.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ministerio de Salud. Oficina Central de Epidemiología. S.R.S. L.C.C. Informe Anual de Paludismo. MINSA. Sullana - Perú; pág. 20-5.
- 2) Ministerio de Salud. Oficina Central de Epidemiología. Evaluación de la resistencia de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina y sulfadoxina - pirimetamina en el valle del Río Chira S.R.S. L.C.C. 1995: 1: 1-2.
- 3) UNICEF. Resistencia del *Plasmodium falciparum* a los antipalúdicos. Paludismo 1993 Feb; 5(4): 4-5.
- 4) Bloland P, Lackritz M y col. Implications of drug resistance for evaluating Malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa. J Infect Dis 1993; 167: 932-7.
- 5) Cotrin A, Di Santi y col. In vivo and in vitro plasmodium resistance to chloroquine and quinine in the Brazilian Amazon. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1997; 39(2): 85-9.
- 6) Rieckmann KH. Monitoring the response of Malaria infection to treatment. WHO Bull 1990; 68(6): 759-70.
- 7) Programa de Salud Básica para Todos. Atención del paciente con paludismo. MINSA. Lima 1996. Pág. 15-26.
- 8) Barrera R. Grado de susceptibilidad del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina en el Distrito de Tambogrande - Piura. 1995: pág. 22-47.
- 9) Chauca H, Quintana J. Evaluación in vivo de la respuesta del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina en el foco carretera Yurimaguas - Tarapoto (Región Loreto). Rev Per Epidemiol 1993; 6(2): 34-9.
- 10) Castro Rivera. Estudio epidemiológico del brote paludismo por *Plasmodium falciparum* en el Valle Bigote - Piura - setiembre 1992. 1993; pág. 28-30.
- 11) Guerrero J. Clínica y tratamiento de la malaria. Diagnóstico 1982; 10(4): 188-93.
- 12) Hernández García, Hernández Perez. Frecuencia del paludismo en inmigrantes en la zona fronteriza de Chiapa. Rev Med IMSS 1985; 23(3): 255-61.
- 13) Prasad RN, Prasad H. Application of a simplified in vivo test system for detecting chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. WHO Bull 1990; 68: 755-60.